

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
24 janvier 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 02/06209 A1(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07C 209/62, 211/14, C07D 403/14(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/02293

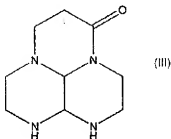
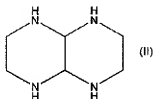
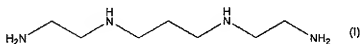
(22) Date de dépôt international : 16 juillet 2001 (16.07.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/09569 19 juillet 2000 (19.07.2000) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : UNI-  
VERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE [FR/FR];  
3 rue des Archives, BP 137, F-29200 Brest (FR).(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : HAN-  
DEL, Henri [FR/FR]; 6 Impasse des Fauvettes, F-29490  
Gulpavas (FR). BERNARD, Héliane [FR/FR]; Kervé-  
goat, F-29880 Plouguerneau (FR). ANTOINE, Marine  
[FR/FR]; 34 rue Lannec, F-29200 Brest (FR).(74) Mandataire : POUPON, Michel; Cabinet Michel  
Poupon, 3 rue Ferdinand Brunot, F-88026 Epinal Cedex  
(FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SYNTHESIS METHOD FOR N1,N3-BIS (2-AMINOETHYL)PROPANE-1,3-DIAMINE, SYNTHESIS INTERMEDI-  
ATES, RESULTING PRODUCTS AND USE THEREOF IN SYNTHESIS OF CYCLAM(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHÈSE DE LA N1, N3-BIS (2-AMINOETHYL)PROPANE-1,3-DIAMINE, INTERMÉDIAIRES  
DE SYNTHÈSE, PRODUITS AINSI OBTENUS ET LEUR APPLICATION A LA SYNTHÈSE DE CYCLAM

(57) Abstract: The invention concerns a method of synthesis of a linear polynitrogen-containing derivative, namely N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-bis (2-aminoethyl) propane-1,3-diamine of general formula (I) using as synthesis intermediates compounds (II) and (III). The invention also concerns the resulting products and their use in the synthesis of cyclic polynitrogen-containing derivatives such as cyclam.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un procédé de synthèse d'un dérivé polyazoté linéaire à savoir la N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-bis (2-aminoéthyl) propane-1,3-diamine, de formule générale (I); (I) faisant intervenir comme intermédiaires de synthèse les composés (II) et (III). Elle concerne également les produits ainsi obtenus et leur application à la synthèse de dérivés polyazotés cycliques tels que le cyclam.

WO 02/06209 A1



(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CH, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— avec rapport de recherche internationale

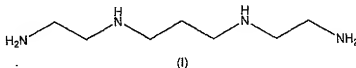
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**Déclarations en vertu de la règle 4.17 :**

- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

Procédé de synthèse de la N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-bis (2-aminoéthyl)propane-1,3-diamino, intermédiaires de synthèse, produits ainsi obtenus et leur application à la synthèse de cyclam

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse d'un dérivé polyazoté linéaire à savoir la N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>-bis(2-aminoéthyl)propane-1,3-diamine, de formule générale (I) :

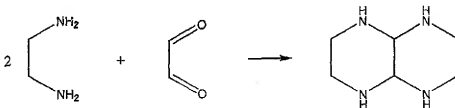


Cette tétramine linéaire (I) sert notamment de composé de base pour la préparation de dérivés polyazotés cycliques tel que le cyclam.

Il s'avère que ce composé (I) n'est obtenu à l'heure actuelle, qu'avec de très faibles rendements et de manière coûteuse du fait notamment de la nature des produits utilisés et des voies de synthèse mises en œuvre.

A ce titre, le but de la présente invention est de proposer un procédé d'obtention de ce composé (I) qui permette de remédier tout ou en partie aux inconvénients mentionnés ci-dessus.

Plus particulièrement, elle se propose de synthétiser cette tétramine à partir de produits de bases peu coûteux et par des réactions faciles à mettre en œuvre, à partir d'un composé (II), un bis-aminol obtenu par réaction du glyoxal et de l'éthylènediamine :

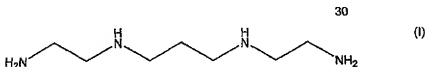


Composé (II)

A titre indicatif, ce produit de base est avantageusement obtenu par une méthode proposée par B. Fuchs et A. Ellençwiel, Recueil, Journal of Royal Netherlands Chem. Soc. 1979, 326.

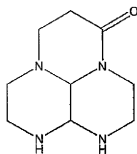
La réaction du glyoxal avec l'éthylènediamine permet ainsi d'obtenir le composé bis-aminol représenté ci-dessus de configuration trans ; cette méthode s'avère être une réaction simple, le composé précipitant pendant la réaction ; les réactifs étant en outre des composés industriels de base.

La présente invention, a pour objet un procédé de synthèse de la tétramine linéaire de formule générale (I) suivante :



caractérisé en ce qu'il comporte :

- 5 - une étape de condensation du composé (II) en excès sur un ester acrylique, de préférence l'acrylate de méthyle ou d'éthyle, à une température comprise entre -15°C et +20°C, de préférence +10°C, conduisant principalement à la formation du dérivé de formule (III) (mélange d'isomères cis et trans), par addition nucléophile d'un des azotes sur l'ester et une réaction de Michael de l'azote contigu sur le carbone éthylénique en position 4 (Exemple I).

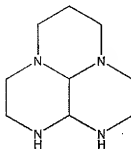


(III)

15

- une deuxième étape consistant à faire réagir, le composé (III) obtenu ci-dessus avec le borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) en solution aqueuse ou alcoolique (le méthanol ou l'éthanol) qui de manière inattendue attaque l'amide et conduit ainsi à la formation du dérivé de formule (IV) sous forme d'un mélange d'isomères cis et trans (Exemple II).

20



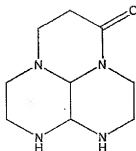
(IV)

25

- et une troisième étape consistant à soumettre le composé (IV) à une hydrolyse acide, de préférence l'acide chlorhydrique en solution dans un mélange eau / éthanol,

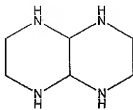
vers 60 °C, ce qui conduit à obtenir la tétramine (I) sous forme de sel, dans ce cas de chlorhydrate. La forme base libre, est isolée après passage sur une résine échangeuse d'anions, ou encore par réaction avec une base (Exemple III).

- De plus, à partir de ce composé de base (I) obtenu de manière très simple et peu coûteuse, il est possible par une réaction de protection avec la butanedione puis une cyclisation avec un bis-électrophile comme le 1,2-dibromopropane suivie d'une déprotection, d'obtenir aisément la synthèse du cyclam comme décrit par G. Hervé, H. Bernard, N. Le Bris, J.-J. Yaouanc, H. Handel et L. Toupet dans Tetrahedron Letters, 1981, 22, 6861.
- La présente invention a également pour objet la préparation d'un nouveau composé de formule générale (III) suivante :



(III)

- Ce composé (III) est obtenu sous forme d'un mélange des stéréoisomères cis et trans dans des proportions variables avec les conditions de la réaction, notamment la température et le temps de réaction (Exemple I). Les composés de départ sont le glyoxal en solution aqueuse ou encore son hydrate et l'éthylènediamine, qui dans un premier temps permettent d'obtenir le composé suivant :



(II)

- Ce composé (II) est mis à réagir, de préférence en excès, sur un ester acrylique (notamment l'acrylate de méthyle ou d'éthyle), à une température de préférence située vers +10°C, dans un solvant comme le méthanol, conduisant à la formation du dérivé de formule (III), par addition nucléophile d'un des azotes sur l'ester et une réaction de

Michael de l'azote contigu sur le carbone éthylénique en position 4. La réaction du composé (III) conduit facilement et de manière surprenante au composé (IV) par simple réduction par le borohydrure de sodium dans l'eau ou un alcool (Exemple II).

5 Exemple I : Préparation du composé (III) :

1g de (II) est dissous dans 100 mL de méthanol puis refroidi à +10°C. On ajoute  
1/4 équivalent d'acrylate de méthyle (306 mg) et on laisse réagir 3-jours. Le méthanol est  
ensuite évaporé à sec puis on reprend le résidu dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après filtration, le filtrat est  
10 évaporé à sec. On obtient 0,550 g de (III) qui peut être utilisé tel quel pour la suite, ou  
encore recristallisé dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  (rendement 70%). Les données de l'analyse spectrale et  
celles de l'analyse élémentaire sont compatibles avec la structure proposée.

15 Exemple 2 : Préparation du composé (IV) :

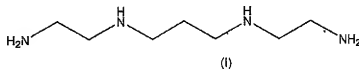
1g de (III) est dissous dans 100 mL d'eau. On ajoute 10 équivalents de  $\text{NaBH}_4$   
(1,9 g) puis on laisse réagir 12 heures. Le solvant est ensuite évaporé, puis on reprend  
le résidu dans 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après filtration et évaporation du solvant, on obtient  
0,604 g du composé (IV), qui peut être utilisé tel quel pour l'étape suivante, ou  
20 recristallisé dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / THF (rendement 65%). Les données de l'analyse  
spectrale sont compatibles avec la structure proposée.

Exemple 3 : Préparation du composé (I) :

25 1g de (IV) est dissous dans 200 mL d'un mélange éthanol / HCl 1N (soit pour 200  
ml : 60 mL d'HCl 1N et 150 mL d'éthanol). Le mélange réactionnel est porté à 60°C  
pendant deux heures puis refroidi. La solution obtenue est concentrée puis on ajoute la  
quantité d'acide chlorhydrique concentré nécessaire pour précipiter aussi complètement  
que possible le chlorhydrate de l'amine (I). Le précipité obtenu est filtré puis séché, et l'on  
30 obtient 1,2 g de composé (I) sous forme de chlorhydrate. Après passage sur résine  
échangeuse d'anions Amberlyst A 26, on obtient le composé (I) sous forme de base libre  
avec 70 % de rendement (0,713 g ).

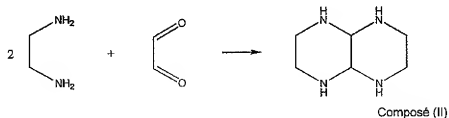
REVENDICATIONS

- 1- Procédé de synthèse d'une tétramine linéaire de formule générale (I)  
5 suivante :



10

à partir d'un composé (II) bis-aminal de configuration *trans* obtenu par réaction du glyoxal ou son hydrate et de l'éthylènediamine,

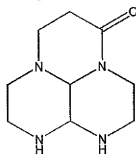


15

caractérisé en ce qu'il comporte :

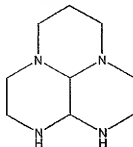
- une étape de condensation du composé (II) en excès sur un ester acrylique, de préférence l'acrylate de méthyle ou d'éthyle, à une température comprise entre -15°C et +20°C, de préférence +10°C, dans un solvant comme le méthanol, conduisant principalement à la formation du dérivé de formule (III) (mélange d'isomères *cis* et *trans*), par addition nucléophile d'un des azotes sur l'ester et une réaction de Michael de l'azote contigu sur le carbone éthylénique en position 4.

25



(III)

- 5 - une deuxième étape consistant à faire réagir, le composé (III) obtenu ci-dessus avec le borohydride de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) en solution aqueuse ou alcoolique (le méthanol ou l'éthanol) qui de manière inattendue attaque l'amide et conduit ainsi à la formation du dérivé de formule (IV) sous forme d'un mélange d'isomères cis et trans :

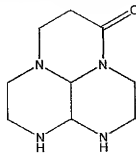


(IV)

- 15 - et une troisième étape consistant à soumettre le composé (IV) à une hydrolyse acide, de préférence l'acide chlorhydrique en solution dans un mélange eau / éthanol vers 60 °C, ce qui conduit à obtenir la tétramine (I) sous forme de sel, dans ce cas de chlorhydrate, la forme base libre étant isolée après passage sur une résine échangeuse d'anions, ou encore par réaction avec une base.

20

2- Procédé de synthèse d'un nouveau composé de formule générale suivante :

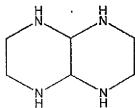


(III)

25



- à partir du glyoxal en solution aqueuse ou son hydrate et de l'éthylènediamine,  
5 permettant d'obtenir le composé (II) de formule suivante :



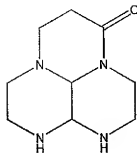
10

(II)

- consistant à faire réagir par une condensation ce composé (II) de préférence en  
excès, sur un ester acrylique (notamment l'acrylate de méthyle ou d'éthyle), à une  
15 température de préférence située vers  $+10^{\circ}\text{C}$ , dans un solvant comme le méthanol  
conduisant à la formation du dérivé de formule (III), par addition nucléophile d'un des  
azotes sur l'ester et une réaction de Michael de l'azote contigu sur le carbone éthylénique  
en position 4.

20

3- Composé de formule générale (III) :

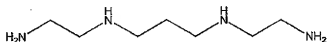


25

(III)

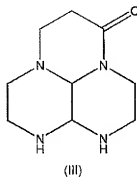
utile pour la synthèse d'une tétramine linéaire de formule générale (I) :

5



4. Composé de formule générale (III) :

10

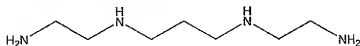


15

caractérisé en ce qu'il est obtenu conformément à la revendication 2.

5. Composé de formule générale (I) :

20



(I)

25

caractérisé en ce qu'il est obtenu par le procédé selon la revendication 1.

6. Application du composé selon la revendication 5 à la synthèse de dérivés polyazotés cycliques tels que le cyclam.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PC1/rR 01/02293

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C209/62 C07C211/14 C07D403/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HERVE G ET AL: "A new route to cyclen, cyclam and homocyclen" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 38, 17 September 1998 (1998-09-17), pages 6861-6864, XP004132624 ISSN: 0040-4039 cited in the application the whole document	5, 6
X	US 5 304 638 A (MARSHALL PHILIP J ET AL) 19 April 1994 (1994-04-19) column 7, line 32 - line 33	5
X	US 3 814 580 A (PRUCKMAYR G) 4 June 1974 (1974-06-04) column 2, line 32	5

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2001

Date of mailing of the international search report

02/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Palais-aux 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P